

ارزیابی توزیع و جهت‌گیری سری پوکونین از مهارکننده‌های پروتئین شوک حرارتی 90 با شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در سطح مشترک مایع/مایع

امین رضا ذوالقدر* و سمانه برومند

بخش شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

(تاریخ دریافت: 1397/4/7 تاریخ پذیرش: 1397/5/24)

پروتئین‌های شوک حرارتی 90 در رشد بسیاری از سرطانات نقش دارند. دسته‌ای از مهارکننده‌های پروتئین شوک حرارتی 90 به نام پوکونین‌ها احتمالاً در آینده به عنوان داروی ضد سرطان به کار خواهند رفت. در این تحقیق اطلاعات ساختاری ارزشمندی راجع به مشتقات پوکونین بر اساس شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در سطح مشترک آب/اکتانول مورد کاوش قرار خواهند گرفت. امکان مصرف خوراکی ترکیبات دارویی پیشنهادی به حلالیت آنها در محیط آبی بستگی دارد. از سوی دیگر، خصلت چربی دوستی به عنوان یک خصلت شیمی فیزیکی اساسی در طراحی دارو حائز اهمیت است چون می‌تواند میزان نفوذ دارو به درون سلولها را تعیین نماید. در این تحقیق شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، برای بررسی میزان حلالیت و نفوذ پذیری پوکونین‌ها در سطح مشترک آب و اکتانول انجام شده است که نشان دهنده فعالیت سطحی این بازدارنده‌ها به عنوان یک عامل شیمی فیزیکی موثر می‌باشد. تحقیقات ما نشان می‌دهد که اگر ترکیبات دارویی در سطح مشترک آب و اکتانول تجمع نمایند می‌توانند به صورت خوراکی مصرف شوند. این نتایج ممکن است راهکارهای جدیدی را برای طراحی هدفمند داروهای نوین ارائه کند. برای درک بهتر مکانیزم تشکیل تجمعات خودبه‌خودی پوکونین‌ها نحوه جهت‌گیری این ترکیبات در سطح مشترک آب و اکتانول مورد بررسی قرار گرفته است.

کلید واژه: شبیه‌سازی، مهارکننده‌های پروتئین شوک حرارتی 90، پوکونین، سطح مشترک آب و اکتانول

مقدمه

بدن موجودات زنده می‌شود خصلت ضد سرطانی خود را از دست داده و غیر فعال می‌شود.

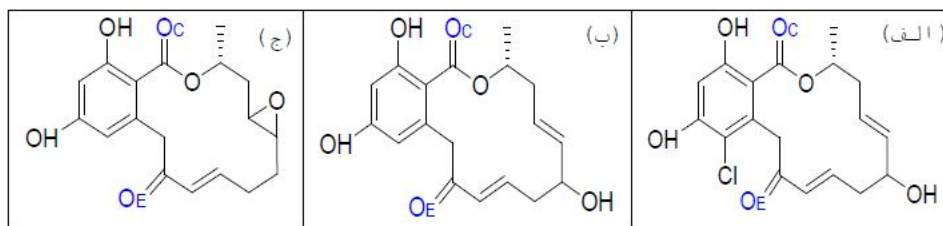
سوالی که می‌تواند مطرح شود این است که دلیل توقف فعالیت این مهارکننده‌ها در بدن چیست؟ مطالعات قبلی ما نشان می‌دهد که ترکیباتی مانند رادیسیکول، سیکلو پروپان رادیسیکول، دیول رادیسیکول و 17-AAG به دلیل حلالیت کمی که در آب دارند در محیط بدن غیر فعال می‌باشند [7]. از سوی دیگر ترکیب 17-DMAG حلالیت بالایی در آب دارد و می‌تواند به صورت خوراکی مصرف شده و به عنوان مهارکننده HSP90 به کار رود. شبیه‌سازی این ترکیب در سطح مشترک اکتانول و آب بیانگر حضور این ترکیب در ناحیه بین سطحی می‌باشد. در پژوهشی دیگر رفتار فعال سطحی ترکیبات محافظ نوروں مورد تایید قرار گرفت [8]. نتایج تحقیقات پیشین نشان می‌دهد که حضور ترکیبات دارویی در سطح مشترک بین آب و اکتانول بیانگر حلالیت مناسب این ترکیبات در آب و ضمناً نفوذ پذیری مساعد آن از غشا سلولی می‌باشد. در این پژوهش رفتار گروهی دیگر از مهارکننده‌های پروتئین شوک حرارتی 90 بر پایه پوکونین‌ها در سطح مشترک آب و اکتانول مورد مطالعه قرار گرفته است. ترکیباتی از این گروه که در سطح مشترک آب و اکتانول تجمع می‌یابند می‌توانند به عنوان داروی خوراکی معرفی شوند. در جدول 1، ساختار این مهارکننده‌ها و در شکل 1، نامگذاری اتم‌های مهارکننده‌های پایه Pochonin در شبیه‌سازی را نمایش داده ایم.

روش شبیه‌سازی

در این پژوهش از نرم افزار DL_POLY برای شبیه‌سازی دینامیک مولکولی سیستم اکتانول/مشتقات Pochonin/آب استفاده شده است [9]. برهمکنشهای درون مولکولی و بین مولکولی برای اکتانول و مولکول‌های دارو با استفاده از میدان نیروی امبر (Amber) به دست آمده اند. بارهای اتمی با استفاده از نظریه تابعی دانسیته (DFT) محاسبه گردیده اند. بدین منظور ساختار مولکولهای دارو و اکتانول با کمک تابعی B3LYP

پروتئین‌های شوک حرارتی 90 (HSP90) به طور طبیعی در سلول‌های سالم بدن وجود دارند و علاوه بر تامین انرژی از طریق تبدیل ATP به ADP، اعمال حیاتی سلول‌ها را مدیریت می‌نمایند [1]. اما وقتی سلول‌های سالم بدن تحت شرایط خاصی از جمله گرما، فلزات سنگین، تابش اشعه فرابنفش و سایر استرس‌های فیزیولوژیک قرار می‌گیرند، بیان این پروتئین افزایش یافته و دیگر نمی‌تواند نقش خود در بقاء سلول را ایفا نماید [2-4]. پروتئین HSP90 با فراهم کردن انرژی لازم برای تکثیر سلول‌های سرطانی نقش مهمی در پیشرفت بیماری‌های بدخیم دارد و بیان آنها از 2 تا 10 مرتبه در سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های سالم افزایش می‌یابد [5-6].

در حال حاضر روش‌های سنتزی و طبیعی زیادی برای ساخت مولکول‌هایی که بتوانند در تشکیل کمپلکس HSP90...ATP اختلال ایجاد نمایند و مانع از فعالیت این پروتئین در شرایط خاص شوند پیشنهاد شده است. در حقیقت کاوش در مورد عملکرد HSP90 باعث شده است که تعداد زیادی از مهارکننده‌های HSP90 ساخته شوند و در محیط آزمایشگاهی و محیط بدن موجودات زنده تست شوند. بسیاری از این ترکیبات اثرات ضد سرطانی خوبی از خود نشان داده‌اند و به آزمایش‌های بالینی وارد شده‌اند. برخی از مهارکننده‌های HSP90 که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته‌اند در جدول شماره 1 لیست شده‌اند. اخیراً رفتار مشتقات گلدانامیسن توسط محققین حاضر مورد بررسی قرار گرفته است [7]. نشان داده شده است که برخی از این مهارکننده‌ها مانند ترکیب طبیعی رادیسیکول در محیط آزمایشگاهی اثرات بسیار قوی مهارکنندگی پروتئین شوک حرارتی 90 را نشان می‌دهند اما وقتی این مهارکننده وارد



شکل 1. ساختار مشتقات Pochochin مورد مطالعه و برجسته‌های آنها: (الف) pochochin E، (ب) ochonin F و (ج) pochochin.

پس از گذشت 2 نانو ثانیه به فاز آلی منتقل می‌شود و پس از آن تا پایان شبیه‌سازی در این ناحیه باقی می‌ماند. این رفتار بیانگر تمایل بالای این ترکیب به انحلال در فاز آلی است. با مقایسه رفتار این ترکیب و یکی از ترکیبات سنتزی در گروه گلدانامیسین به نام 17-AAg، که با وجود اینکه در محیط در شیشه (*in vitro*) به سایت فعال پروتئین متصل می‌شوند در محیط بدن موجود زنده به دلیل حلالیت کم در فاز آبی سمیت دارند (شکل 3)، می‌توان نتیجه گرفت که ترکیب pochochin A نیز نمی‌تواند حلالیت مناسبی در فاز آبی داشته باشد. ترکیب pochochin F نیز رفتاری مشابه با pochochin A و 17-AAg نشان می‌دهد (شکل 4). اما برای E pochochin همانطور که در شکل 5 مشاهده می‌کنیم، بعد از گذشت 24 از زمان شبیه‌سازی مولکول‌های pochochin E در سطح مشترک آب و اکتانول تجمع کرده‌اند. چنین رفتاری را در تحقیقات پیشین برای ترکیب 17-DMAG که ترکیبی فعال در محیط درون تلی می‌باشد را نیز ملاحظه کرده ایم [7]. بنابراین با توجه به جهت‌گیری مولکول‌های pochochin E در سطح مشترک دو فاز آب و اکتانول پیشنهاد می‌دهیم که این مهار کننده HSP90 علاوه بر محیط آزمایشگاهی می‌تواند در محیط بدن نیز فعال باشد و خصلت ضد سرطانی از خود نشان دهد.

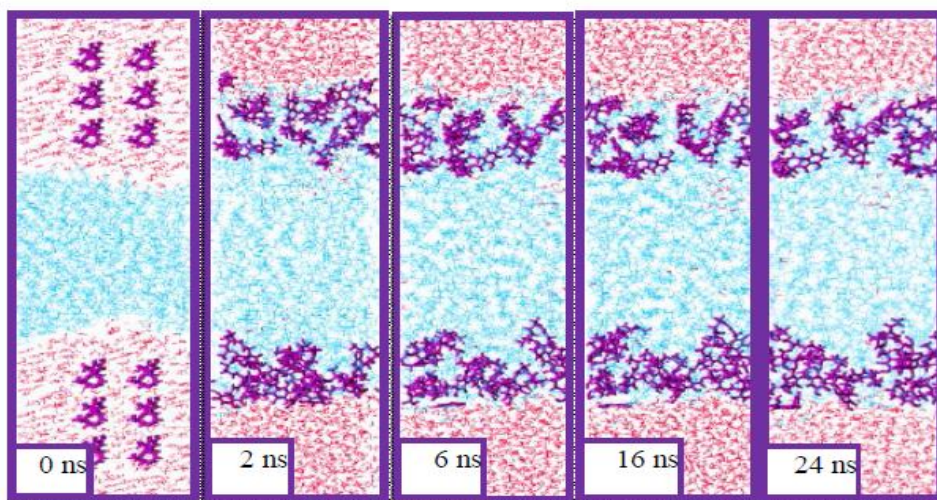
بررسی نمودار دانسیته

برای بررسی ساختار سطحی مهار کننده های HSP90، در سیستم آب و اکتانول از پروفایل چگالی سیستم استفاده می‌کنیم. نمودار دانسیته برای هر ترکیب در امتداد بردار Z جعبه، عمود بر سطح محاسبه شده است. این پروفایل می‌تواند متوسط موقعیت ترکیبات مورد مطالعه را در طول زمان شبیه‌سازی نشان دهد. در اینجا فقط دانسیته‌ی قسمت مثبت جعبه در شبیه‌سازی را نمایش داده ایم. همانطور که در نمودارهای دانسیته (شکل 6) مشاهده می‌کنیم، برای هر مجموعه 3 ناحیه معرفی کرده ایم که جهت‌گیری مولکول‌ها در هر یک از این نواحی در بخش‌های بعد مورد مطالعه قرار می‌گیرد. مینای انتخاب این نواحی بر اساس پروفایل دانسیته آب در ناحیه سطح مشترک می‌باشد. لایه اول (I) از عمق فاز اکتانول شروع می‌شود و شامل مولکول‌هایی است که در فاز اکتانول حل شده‌اند. مرز ناحیه I و II بخشی از سطح مشترک می‌باشد که چگالی آب در آن محل صفر است. با شروع ناحیه II چگالی افزایش می‌یابد. ناحیه II شامل مولکول‌های دارو می‌باشد که در سطح مشترک بین آب و اکتانول قرار دارند و بیشتر به سمت ناحیه اکتانول متمایل می‌باشند و قسمت اکتانول سطح مشترک نامیده می‌شود. ناحیه III، از منطقه ای با 50 درصد چگالی آب آغاز می‌شود و تا بیشترین مقدار چگالی آب امتداد می‌یابد. با توجه به نمودار 6 (الف) که چگالی کلی را برای سیستم octanol/pochochin A/water نشان می‌دهد، واضح است که مولکول‌های pochochin A

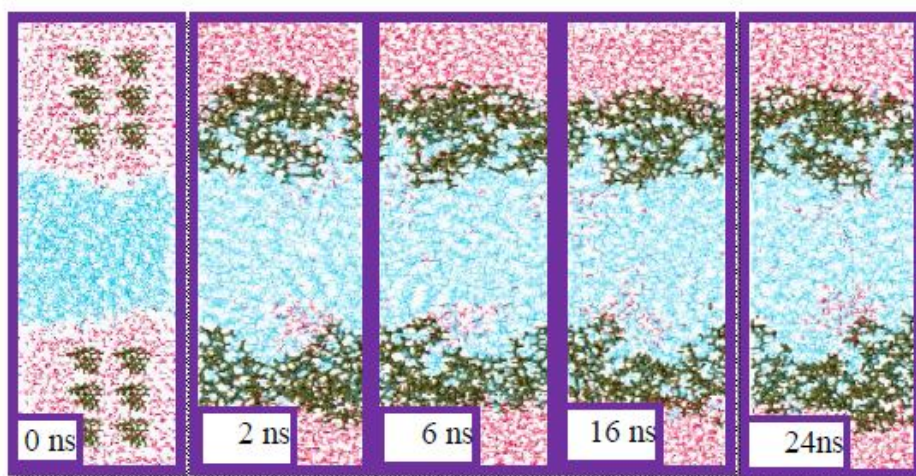
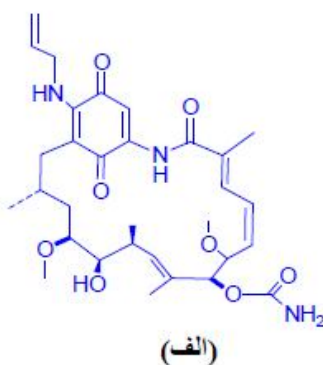
توابع پایه $G(d,p)+311-6$ توسط نرم افزار گلوکسین 09 بهینه گردیده‌اند. سپس بارهای اتمی با روش اوربیتال پیوندی ذاتی (NBO) محاسبه گردیدند. ساختار اولیه برای هر یک از سیستم‌های مورد نظر به صورت زیر آماده گردید: (1) یک مولکول اکتانول که توسط محاسبات DFT بهینه شده بود را $10 \times 5 \times 5$ بار تکرار نمودیم تا انسامبلی از 250 مولکول اکتانول آماده شود. (2) طول جعبه در راستای Z افزایش داده شد تا جعبه شبیه‌سازی به ابعاد 50 آنگستروم در راستای x و y و 150 آنگستروم در راستای z فراهم گردد. شرایط مرزی متناوب در همه ابعاد اعمال گردید. این سیستم با انجام شبیه‌سازی با به کارگیری انسامل کانونی در دمای 310 کلوین به تعادل رسید. بدین‌وسیله ضخامت لایه مایع در راستای z کاهش می‌یابد و دانسیته سیستم تعادلی به $0.801 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ رسید که نزدیک به مقدار تجربی $0.824 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ برای اکتانول خالص است. (4) مولکول‌های مهارکننده‌های HSP90 به دو طرف اکتانول گردیدند. (5) 1500 مولکول آب به صورت رندوم به دو طرف اکتانول اضافه گردید تا فضای خالی جعبه شبیه‌سازی پر شود. بنابراین سل شبیه‌سازی حاوی نسبت 0.016 مهارکننده HSP90 نسبت به آب می‌باشد. دما و فشار سیستم‌ها توسط ترموستات‌باروستات Hoover-Nose کنترل شده است [10]، در حالی که زمان آسایش برای ترموستات و باروستات به ترتیب 0.1 ps، 2.0 ps می‌باشد. مقدار شعاع قطع به کار رفته برای همه سیستم‌ها 15 \AA می‌باشد. برهم‌کنش‌های کولمبی دور برد با استفاده از روش اولد (Ewald) با دقت 1×10^{-5} محاسبه شده است. حرکت‌های اولیه اتم‌ها با گام زمانی کوتاه برابر $1 \times 10^{-4} \text{ ps}$ برای مدت زمان 200 ps در دمای 330 K توسط شبیه‌سازی انجام شده است. سپس، شبیه‌سازی را تحت سیستم هم‌دما-هم فشار تا 1 ns در مجموعه NPT در دمای 310K و فشار 1 bar با گام زمانی $1 \times 10^{-3} \text{ ps}$ ادامه دادیم. پس از انجام این تنظیمات اولیه، شبیه‌سازی سیستم برای رسیدن به تعادل با مجموعه NPT برای مدت زمان 6 ns انجام شد. کمیت‌های ساختاری و انرژی بیانگر حالت تعادل می‌باشند. شبیه‌سازی‌ها را برای مدت زمان 24 ns جهت انجام آنالیز ادامه دادیم.

نتایج و بحث

همانطور که به عنوان نمونه برای سیستم pochochin A در شکل 2 نشان داده شده است، به طور کلی مهار کننده های HSP90 با پیشرفت واکنش تا زمان 2ns، به سرعت در کنار هم مجتمع شده‌اند و به سمت اکتانول مهاجرت می‌کنند با گذشت 6 ns سیستم به حالت تعادل می‌رسد و سپس با ادامه شبیه‌سازی تا 24 ns در موقعیت تعادلی باقی می‌مانند. همانطور که در شکل ۲ مشخص است داروی پیشنهادی pochochin A

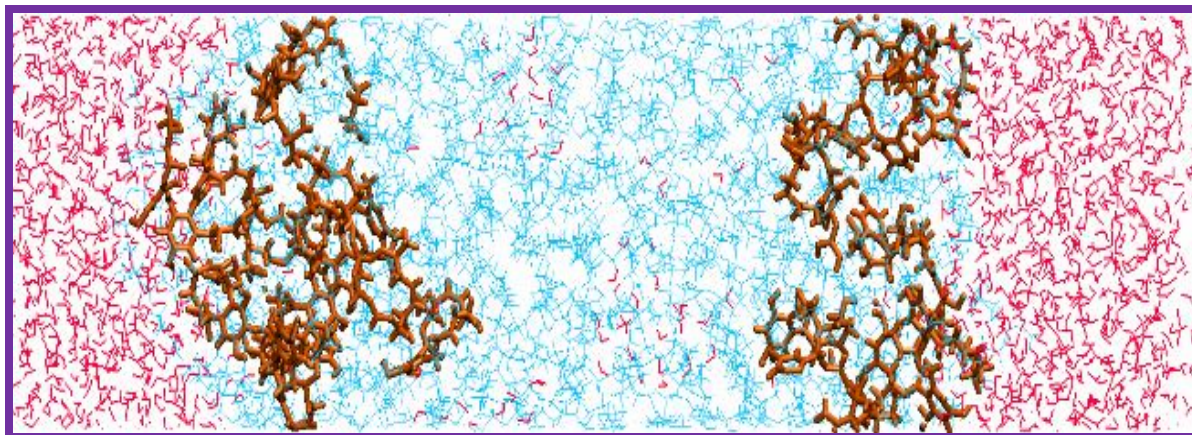


شکل 2. تصاویری از سیستم آب/pochonin A/اکتانول در زمان های مختلف شبیه سازی. کد رنگها: آب (قرمز)، اکتانول (آبی) و مهار کننده pochonin A (ارغوانی).

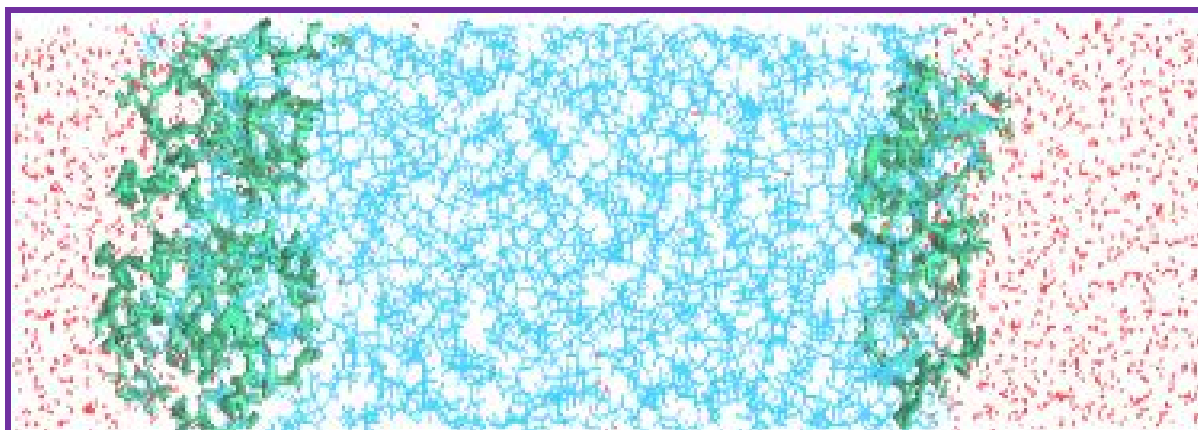


(ب)

شکل 3. الف) ساختار مولکول 17-AAg و ب) تصاویری از سیستم آب/17-AAg/اکتانول در زمان های مختلف شبیه سازی. کد رنگها: آب (قرمز)، اکتانول (آبی) ، مهار کننده 17-AAg (یشمی).



شکل 4. تصویری از سیستم آب/pochonin F/اکتانول در پایان شبیه سازی. کد رنگها: آب (قرمز)، اکتانول (آبی) و مهار کننده pochonin F (نارنجی).



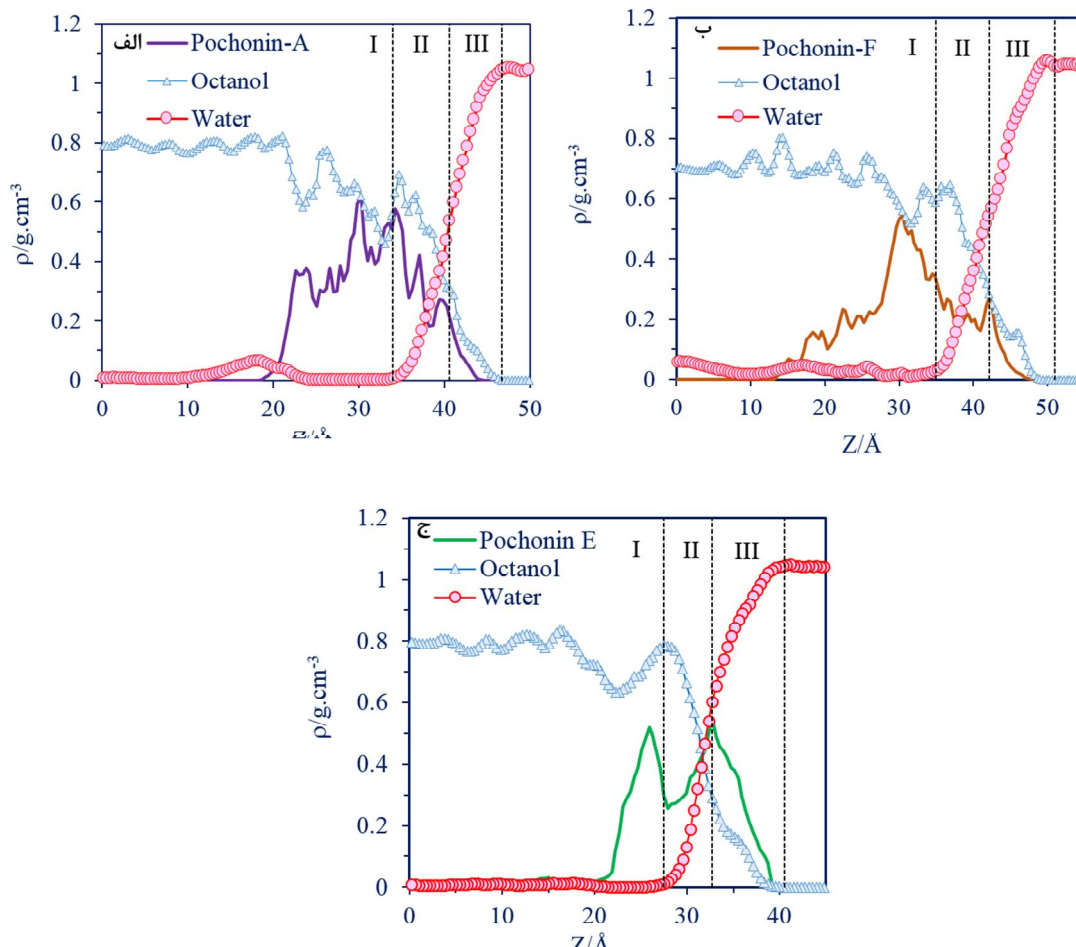
شکل 5. تصویری از سیستم آب/pochonin E/اکتانول در پایان شبیه سازی. کد رنگها: آب (قرمز)، اکتانول (آبی) و مهار کننده pochonin E (سبز).

و همچنین نفوذ پذیری در فاز آلی علاوه بر محیط آزمایشگاهی، در محیط بدن هم می‌تواند فعال باشد و پس از ورود به داخل سلول خاصیت ضد توموری خود را از طریق اتصال با پروتئین شوک حرارتی 90 بروز دهد. اما pochonin A و pochonin F به علت اینکه بیشتر در فاز اکتانول نفوذ کرده اند و نمی‌توانند در فاز آبی حلالیت خوبی باشند تنها در محیط برون تنی فعال می‌باشند و در محیط بدن بدلیل دارورسانی نامناسب غیر فعالند و نمی‌توانند خصلت ضد توموری از خود نشان دهند.

بررسی نمودارهای توابع توزیع شعاعی (RDF)

افزایش چگالی مولکولهای دارو (بازدارنده های پروتئین شوک حرارتی 90) در ناحیه سطح مشترک آب و اکتانول به خاصیت تجمع خود به خودی داروها و خصلت آب دوستی آنها نسبت داده شده است. برای بررسی این موضوع، برهم کنش های بین دارو-اکتانول و دارو-آب را با استفاده از توابع توزیع شعاعی مورد بررسی قرار داده ایم. نامگذاری

عمدتا در نواحی I و II (قسمت اکتانول سطح مشترک) واقع شده اند و به عبارتی دیگر بیشتر در فاز اکتانول نفوذ کرده اند. به طور مشخص چگالی اکتانول در تمامی قسمت های سطح مشترک از چگالی این ترکیب بیشتر است. همانگونه که در نمودار 6 (ب) نشان داده شده است برای pochonin F نیز رفتاری مشابه با pochonin A مشاهده می شود. این نمودار بیان می کند که مقدار قابل توجهی از pochonin F در فاز اکتانول نفوذ کرده است (به بیشتر بودن چگالی اکتانول نسبت به چگالی این مهارکننده در ناحیه سطح مشترک توجه شود). اما در نمودار 6 (ج)، که چگالی سیستم octanol/pochonin E/water را نشان می دهد، مشاهده می شود که چگالی مولکولهای pochonin E در ناحیه سطح مشترک (ناحیه III) بیشتر از اکتانول است. در حقیقت مولکولهای pochonin E در این ناحیه به سمت فاز آبی قرار گرفته اند و با توجه به این خصلت مولکولهای pochonin E می توان پیشنهاد داد که این مهارکننده HSP90 به علت شرایط مناسب تر از نظر حلالیت در فاز آبی

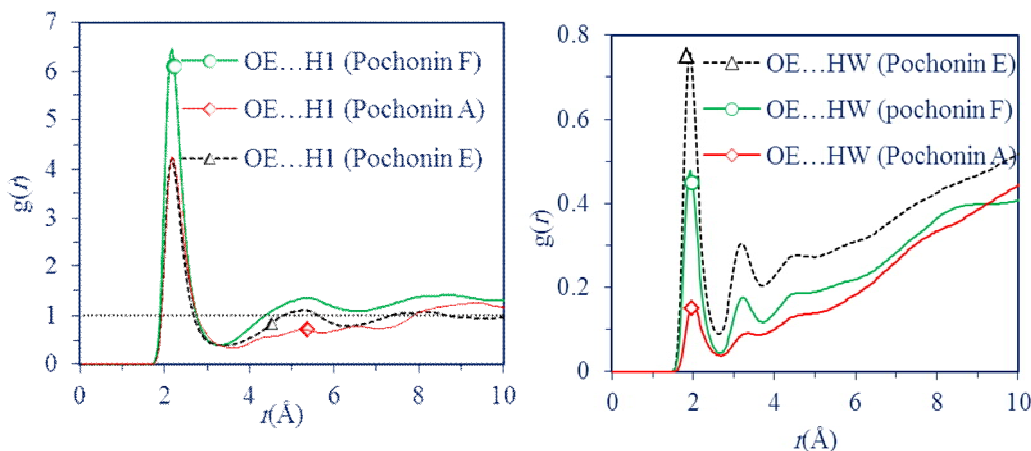


شکل 6. پروفایل دانسیته کل برای سیستم های حاوی الف) Pochonin A، ب) Pochonin F و ج) Pochonin E.

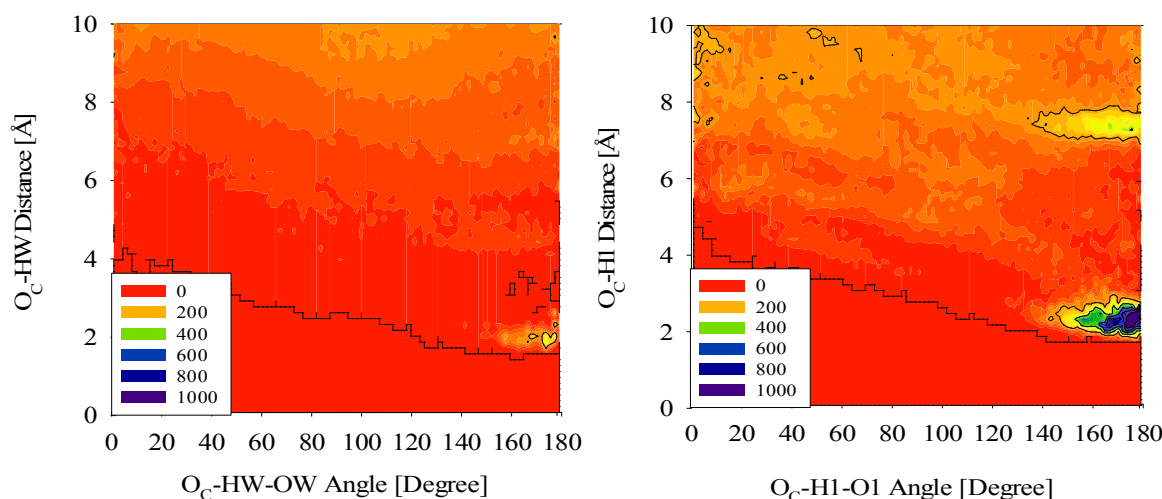
بررسی پیوند هیدروژنی مهار کننده های پروتئین شوک حرارتی 90 با آب و اکتانول

در این قسمت علت تجمع خودبه خودی بیشتر Pochonin E در ناحیه سطحی آب و اکتانول را با استفاده از پیوند هیدروژنی بین مشتقات Pochonin با مولکول های آب و اکتانول بررسی می کنیم. برای این منظور از مقایسه توابع ترکیبی شعاعی زاویه ای مولکول های آب و اکتانول در اطراف مولکول های Pochonin A و Pochonin E استفاده می نمایم. با توجه به شکل 8 عملاً پیوند هیدروژنی موثری بین مولکول Pochonin A با اتمهای هیدروژن آب وجود ندارد (نمودار سمت چپ) در حالیکه پیوند هیدروژنی قابل ملاحظه ای (به عنوان نمونه در جایگاه OC ترکیبات) در مورد برهمکنشهای این سیستم با اکتانول در فاصله 2.12 آنگستروم و زاویه 180 درجه (ناحیه مشخص شده با رنگ بنفش در پنل سمت راست شکل 8) مشخص است. همانطور که در شکل 9 می بینید مولکول Pochonin E از جایگاه OC برهمکنشهای قابل ملاحظه ای هم با اتم های هیدروژن آب و هم با اتم های هیدروژن اکتانول دارند. پیوند هیدروژنی OC با اتم HI اکتانول در فواصل دور تری (حدود 2.25 آنگستروم) ایجاد شده است و در نتیجه ضعیف تر می باشند اما پیوند هیدروژنی که با آب تشکیل میدهد در فواصل کمتر (حدود 0.197

های مورد استفاده برای اتم های دارو در شکل 1 نمایش داده شده اند. در شکل 7 تابع توزیع شعاعی برای مشتقات Pochonin با اتم های آب و اکتانول مقایسه شده است. به طور کلی از نمودار سمت چپ شکل 7 می توانیم نتیجه بگیریم که برهم کنش های اتم های اکسیژن با برچسب OE در Pochonin ها با اتم HI (هیدروژن گروه OH) در اکتانول بدین صورت می باشد: برهمکنش $Pochonin A \approx Pochonin E > Pochonin F$. در نمودار سمت راست شکل 7 هم مشاهده می کنیم که برهمکنش های OE با هیدروژن آب HW به صورت زیر می باشند: $Pochonin E > Pochonin F > Pochonin A$. بنابراین مشاهده می شود که برای مولکول Pochonin E برهم کنش های اتم OE با اتم اکسیژن آب HW قوی تر از برهم کنش اتم OE با اکسیژن آب HW در مولکول Pochonin F می باشد به این علت که مولکول های Pochonin E در تماس نزدیک تری با آب می باشند. موقعیت اولین پیک تابع توزیع شعاعی در برهمکنش ترکیبات مورد مطالعه با آب در فاصله 1.97 آنگسترومی می باشد که بیانگر پیوند هیدروژنی قوی بین آب و مولکولهای ترکیبات دارویی مهارکننده است. اولین پیک برهمکنش های هیدروژنی بین هیدروژن اکتانول و OE در فاصله 2.12 آنگستروم قرار دارند.



شکل 7. توابع توزیع شعاعی بین اتم اکسیژن مهارکننده ها OE با اتم های هیدروژن اکتانول H1 و هیدروژن آب HW.



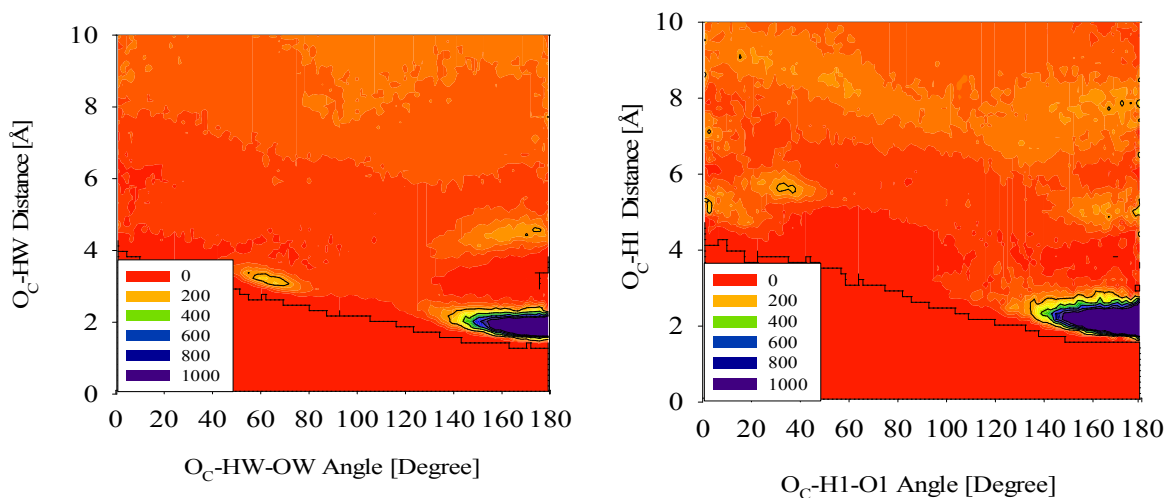
شکل 8. توابع توزیع ترکیبی زاویه ای شعاعی برای سیستم octanol/pochonin A/water.

عمود بر سطح حلقه آروماتیک می باشند. r_{bisector} محوری است که حلقه آروماتیک را به دو قسمت تقسیم می کند. قرارداد های ما به گونه ای تعریف شده اند که $0^\circ \leq \Phi \leq 90^\circ$ همواره صادق باشد. جهت گیری یکنواخت نقشه های $\cos\Theta$ و Φ بیانگر توزیع تصادفی مولکولهاست. قبلا از این روش برای توضیح جهت گیری مولکولهای پیریدین و مایعات یونی استفاده گردیده است [11 و 12]. جهت گیریهای مختلف مولکول pochonin E در شکل 11 نشان داده شده است. همانطور که در شکل 11 برای بخشی از سطح که به سمت آب است یعنی لایه (III) نشان داده شده است، مولکولها به نحوی قرار می گیرند که بردار Γ_{bisector} به صورت عمود بر محور Z و از پهلو با زاویه $0^\circ < \Phi < 30^\circ$ کج می شود. در لایه بین سطحی (لایه II) جهت گیری مولکولها به نحوی است که سمت گیری با بیشترین احتمال در حدود $0 < \cos\Theta < 0.15$ با زاویه $55^\circ < \Phi < 70^\circ$ می باشد. در ناحیه I سه پیک با بیشترین احتمال به طور مشخص دیده می شوند. یک پیک در ناحیه ای حول

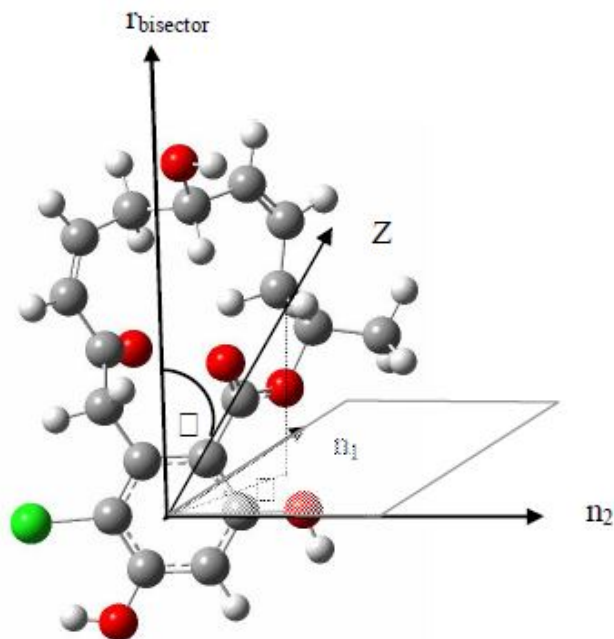
آنگستروم) و در نتیجه قوی تر می باشند. البته احتمال برهمکنش مولکولهای این ترکیب با اکتانول بیشتر است.

90 بررسی جهت گیری مهار کننده های پروتئین شوک حرارتی

برای اینکه دید بهتری از سمت گیری مولکولهای pochonin E در سطح مشترک آب و اکتانول بدست آوریم، نظم جهت گیری مولکولهای این ترکیب در لایه های مختلف بر اساس آنچه که در شکل 6 تعریف شده است را آنالیز می کنیم. این محاسبات می تواند جهت گیری مولکولها نسبت به محور عمود بر سطح مشترک (Z) را به صورت کمی تعیین نماید. برای این منظور نقشه های دو متغیری مربوط به دو متغیر مستقل محاسبه و ترسیم می شوند. از این رو زوایای Θ و Φ در مختصات قطبی-کروی مطابق شکل 10 تعریف شده اند. محورهای n_1 و n_2 محورهای



شکل 9. توابع توزیع ترکیبی زاویه ای-شعاعی برای سیستم octanol/pochonin E/water.

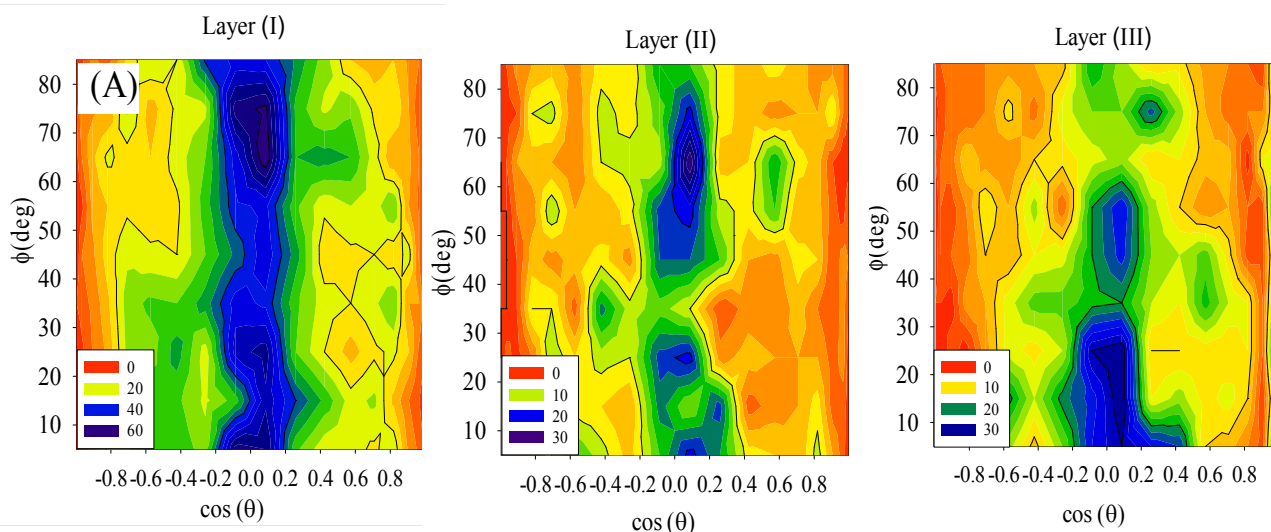


شکل 10. تعریف دستگاه مختصه و زوایای Θ و Φ برای مولکولهای pochonin E نسبت به محور عمود بر سطح (Z) که بر اساس قرار داد از اکتانول به سمت آب رسم شده است. کد رنگها: اکسیژن (قرمز)، کربن (سبز) و کریل (خاکستری).

نتیجه‌گیری

شبیه سازی دینامیک مولکولی برای مهار کننده های پروتئین شوک حرارتی 90 (مشتقات pochonin) در سیستم آب و اکتانول انجام شد. با بررسی نمودار دانسیته نشان دادیم که مولکولهای pochonin E تمایل به تجمع در ناحیه سطح مشترک آب و اکتانول دارند. حضور در سطح مشترک فازهای آبی و آلی بیانگر مناسب بودن دو فاکتور انحلال پذیری در آب و نفوذ پذیری از غشا برای این ترکیب می باشد. نتایج ما نشان داد

$0^\circ < \Phi < 30^\circ$ با $-0.1 < \cos\Theta < 0.1$ در این ناحیه مولکولها به نحوی قرار می گیرند که محور تقسیم کننده حلقه شش عضوی (r_{bisector}) به صورت موازی با سطح قرار بگیرد به نحوی که اتم های کربن به سمت فاز اکتانول واقع شوند. تغییرات در زاویه Φ بسیار محدود است. ناحیه دوم با $0.0 < \cos\Theta < +0.1$ و $50^\circ < \Phi < 60^\circ$. ناحیه سوم دارای $\cos\Theta$ مشابه دوم اما $65^\circ < \Phi < 75^\circ$ می باشند. با در نظر گرفتن نواحی پیوسته اطراف این سه ناحیه می توان نتیجه گرفت که سمت گیریهای بیشتری برای مولکول pochonin E در دسترس می باشد.



شکل 11. توزیع جهت‌گیریهای دو متغیره مولکولهای E pochonin در نواحی مختلف سطح مشترک آب و اکتانول.

- 3) R. Bagatell, L. Whitesell, *Mol. Cancer Therapeutics* 3 (2004) 1021.
- 4) P.A. Clarke, I. Hostein, U. Banerji, F.D. Stefano, A. Maloney, M. Walton, I. Judson, P. Workman, *Oncogen* 19 (2000) 4125.
- 5) F. Burrows, H. Zhang, A. Kamal, *Cell Cycle* 3 (2004) 1530.
- 6) M. Ferrarini, S. Heltai, M.R. Zocchi, C. Rugarli *International J. Cancer* 51 (1992) 613.
- 7) A.R. Zolghadr, S. Boroomand, *Chem. Phys. Lett.* 669 (2017) 130.
- 8) A.R. Zolghadr, M. Heydari Dokoochaki, *Chem. Phys.* 480 (2016) 1.
- 9) T.R. Forester, W. Smith, DLPOLY, CCP5 Program Library, Daresbury Lab., U.K., 2004.
- 10) C.S.A. Nosé, *J. Chem. Phys.* 81 (1984) 511.
- 11) M.H. Ghatee, A.R. Zolghadr, F. Moosavi, Y. Ansari, *J. Chem. Phys.* 136 (2012) 124706.
- 12) M.H. Ghatee, A.R. Zolghadr, F. Moosavi, L. Pakdel, *J. Chem. Phys.* 134 (2011) 074707.

که این تجمع خودبه خودی به دلیل تشکیل پیوند های هیدروژنی بین مولکول های Pochonin E و فاز های مایع آب و اکتانول است. هنگامی که نحوه جهت‌گیری این مولکول های مهار کننده در سطح آب و اکتانول مورد بررسی قرار گرفت، مشاهده کردیم که همواره جهت‌گیری خاصی برای مولکولهای مهار کننده Pochonin E در ناحیه سطح مشترک آب و اکتانول دیده می‌شود. به عبارتی دیگر نتایج ما نشان داد که مهار کننده هایی که در محیط بدن فعال هستند با توجه به پیوند هیدروژنی که با دو فاز مایع آب و اکتانول می‌دهند، جهت‌گیری خاصی در ناحیه سطح مشترک آب و اکتانول دارند.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی دانشگاه شیراز تشکر می‌نمایند.

منابع و مراجع

- 1) P. Csermely, T. Schnaider, C. So, Z. Prohászka, G. Nardai, *A Comprehensive Review. Pharmacol. Therapeutics* 79 (1998) 129.
- 2) J. Buchner, *Trends in Biochem. Sci.* 24 (1999) 136.